

Клиническое значение определения антител к тромбоспондину 1-го типа, содержащему домен 7A (THSD7A), при мембранозной нефропатии

П.А. Кахсуруева, Е.С. Камышова[✉], И.Н. Бобкова, Е.В. Ставровская, Т.Е. Руденко, Е.Ю. Андреева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Мембранозная нефропатия (МН) – иммунокомплексное гломерулярное заболевание, которое является наиболее частой причиной нефротического синдрома у взрослых. В многочисленных исследованиях установлено, что в развитии идиопатической МН ведущую роль играют антитела к собственным подоцитарным аутоантигенам, одним из которых является домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A (THSD7A).

Цель. Изучить частоту выявления антител (АТ) к THSD7A в группе российских пациентов с МН.

Материалы и методы. У 61 пациента с морфологически подтвержденной МН и 12 здоровых добровольцев, составивших контрольную группу, определены уровни АТ к THSD7A.

Результаты. Уровни АТ к THSD7A у пациентов с МН и в контрольной группе статистически значимо не различались (110,9 [71,63; 210,62] и 159,25 [125,64; 231,97] пг/мл соответственно; $p=0,111$). При сравнении подгрупп анти-PLA2R-негативных пациентов и пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию, с контрольной группой статистически значимых различий в уровнях АТ к THSD7A также не выявлено ($p>0,05$). В группе МН анти-THSD7A-позитивным оказался 1 (1,6%) пациент – 60-летний мужчина с анти-PLA2R-негативной МН и наличием гормонально неактивных аденом обоих надпочечников и полипов толстой кишки (ворсинчатая аденома с очаговой умеренной дисплазией, тубуло-ворсинчатая и тубулярная аденома с очаговой умеренно тяжелой дисплазией).

Заключение. THSD7-ассоциированная МН является редким вариантом МН и, как правило, выявляется у PLA2R-негативных пациентов. Всем THSD7A-позитивным пациентам следует проводить скрининг злокачественных новообразований.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A, THSD7A, рецептор фосфолипазы A2 M-типа, PLA2R

Для цитирования: Кахсуруева П.А., Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Ставровская Е.В., Руденко Т.Е., Андреева Е.Ю. Клиническое значение определения антител к тромбоспондину 1-го типа, содержащему домен 7A (THSD7A), при мембранозной нефропатии. Терапевтический архив. 2023;95(6):462–467. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202268

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical significance of the determination of antibodies to thrombospondin type 1 containing domain 7A (THSD7A) in membranous nephropathy

Patimat A. Kakhshurueva, Elena S. Kamyshova[✉], Irina N. Bobkova, Ekaterina V. Stavrovskaya, Tatiana E. Rudenko, Elena Yu. Andreeva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Membranous nephropathy (MN) is an immunocomplex glomerular disease, which is the most common cause of nephrotic syndrome in adults. Numerous studies have established that autoantibodies against the target podocyte autoantigens, including the thrombospondin type 1 domain containing 7A (THSD7A), play a leading role in the development of idiopathic MN.

Aim. To evaluate the prevalence of anti-THSD7A autoantibodies (anti-THSD7A AB) in a group of Russian patients with MN.

Materials and methods. Serum titers of anti-THSD7A AB were tested in 61 patients with biopsy-proven MN and 12 healthy controls.

Results. The prevalence of anti-THSD7A AB was not differing significantly in patients with MN and in the control group (110.9 [71.63; 210.62] and 159.25 [125.64; 231.97] pg/ml, respectively; $p=0.111$). When comparing subgroups of anti-PLA2R-negative patients and patients who did not receive immunosuppressive therapy with the control group, there were also no statistically significant differences in the Anti-THSD7A AB levels ($p>0.05$). In the MN group, 1 (1.6%) patient was anti-THSD7A-positive: a 60-year-old man with anti-PLA2R-negative MN and the presence of hormonally inactive adenomas of both adrenal glands and colon polyps (villous adenoma with focal moderate dysplasia, tubulovillous and tubular adenoma with focal moderate severe dysplasia).

Conclusion. THSD7-associated MN is a rare variant of MN and is usually detected in PLA2R-negative patients. Screening for malignancies in THSD7A-positive MN patients is proposed.

Keywords: membranous nephropathy, thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A, M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R

For citation: Kakhshurueva PA, Kamyshova ES, Bobkova IN, Stavrovskaya EV, Rudenko TE, Andreeva EYu. Clinical significance of the determination of antibodies to thrombospondin type 1 containing domain 7A (THSD7A) in membranous nephropathy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):462–467. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202268

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Камышова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(916)344-48-38; e-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

[✉]Elena S. Kamyshova. E-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

Введение

Мембранозная нефропатия (МН) – наиболее частая причина нефротического синдрома у взрослых. Патогенез протеинурии (ПУ) при МН обусловлен повреждением подоцитов в результате депозиции в субэпителиальном пространстве иммунных комплексов с последующей активацией системы комплемента. Иммунные комплексы могут формироваться *in situ* при связывании циркулирующих антител (АТ) с собственными подоцитарными аутоантигенами или экзогенными антигенами, «имплантированными» в клубочек, а также образовываться в циркуляции и затем откладываться под ножками подоцитов [1, 2]. Многочисленными исследованиями установлено, что в развитии идиопатической МН (ИМН) ведущую роль играют АТ к специфическим аутоантигенам, экспрессируемым на поверхности подоцитов. К настоящему времени обнаружено более 10 целевых подоцитарных антигенов, среди которых наиболее изучен трансмембранный рецептор фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R) – первый аутоантиген, идентифицированный в 2009 г. L. Beck и соавт. [3] при ИМН у взрослых. С АТ к PLA2R ассоциировано до 70–80% случаев ИМН в европейской популяции [3–5] и до 50–60% случаев – в японской [6–8]. Эти АТ активно используют в клинической практике для диагностики ИМН [9], а также для оценки активности заболевания, выбора тактики лечения [10, 11], прогнозирования ответа на терапию и времени наступления ремиссии [12, 13], риска развития почечной недостаточности [14] и рецидива МН в трансплантате [15]. Среди PLA2R-негативной ИМН около 8–14% случаев (т.е. 2–5% всех пациентов с ИМН) ассоциированы со вторым целевым подоцитарным антигеном, идентифицированным в 2014 г., – доменом тромбоспондина 1-го типа, содержащим 7А (thrombospondin type 1 domain-containing 7A – THSD7A) [16–18]. Патогенетическая роль АТ к THSD7A в развитии МН подтверждена в исследованиях у животных и в экспериментах *in vitro* [19, 20]. Описана связь между THSD7A-ассоциированной МН и злокачественными новообразованиями [17, 21].

Цель исследования – изучить частоту выявления АТ к THSD7A в группе российских пациентов с МН.

Материалы и методы

Участники исследования

В исследование включили 61 пациента с морфологически подтвержденной МН. Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев (50% мужчин).

Методы измерения целевых показателей

Уровни АТ к THSD7A в сыворотке крови определяли с использованием набора ELISA Kit for Anti-Thrombospondin Type I Domain Containing Protein 7A Antibody (Anti-THSD7A; Cloud-Clone Corp., KHP) методом иммуноферментного анализа. Концентрацию АТ к PLA2R оценивали иммуноферментным методом с помощью коммерческой тест-системы компании Euroimmun (Германия); титры АТ к PLA2R < 1:10 рассматривали как референсные значения.

Статистический анализ

Для непрерывных переменных в зависимости от соответствия данных нормальному распределению рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение или медиану и межквартильный размах, для качественных – частоты (доли, проценты). Межгрупповые различия оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна-Уитни в зависимости от характера распределения. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, а при ожидаемой частоте явлений менее 5 применяли точный критерий Фишера. При значении $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми; p в пределах от 0,05 до < 0,1 рассматривали как тенденцию к различию.

Результаты

В исследование вошли 42 мужчины и 19 женщин; медиана возраста составила 51 (36,5; 59) год. Длительность МН на момент включения в исследование – 13 (7; 35,5) мес. Нефротический синдром наблюдался у 37 (60,7%) пациентов, из них у 11 пациентов ПУ превышала 8 г/сут. Снижение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) отмечено у 32,8% больных с МН, из них у 12 пациентов в рамках сохраняющейся активности МН. Иммуносупрессивную терапию (ИСТ) на момент исследования получали 36 участников: сочетанную терапию циклофосфамидом и глюкокортикоидами (ГК), в том числе в сверхвысоких дозах, – 20 пациентов, циклоспорин А в сочетании с низкими дозами ГК – 13 и монотерапию ГК, в том числе в сверхвысоких дозах, – 3 пациента.

Уровни АТ к PLA2R определены у 56 пациентов; положительные титры выявлены у 31 из них. С учетом описанных в литературе различий в активности МН в зависимости от статуса по АТ к PLA2R мы сравнили показатели

Информация об авторах / Information about the authors

Кахсуруева Патимат Ахметовна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0009-0002-6138-870X

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Ставровская Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-6381-2186

Руденко Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-1296-4494

Андреева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-нефролог клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3

Patimat A. Kakhsurueva. ORCID: 0009-0002-6138-870X

Irina N. Bobkova. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Ekaterina V. Stavrovskaya. ORCID: 0000-0001-6381-2186

Tatiana E. Rudenko. ORCID: 0000-0002-1296-4494

Elena Yu. Andreeva

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с МН на момент определения АТ к THSD7A в зависимости от статуса по АТ к PLA2R**Table 1. Clinical-laboratory characteristics of patients with membranous nephropathy when determining antibodies to THSD7A depending on the status of antibodies to PLA2R**

Показатель	Анти-PLA2R «+» (n=31)	Анти-PLA2R «-» (n=25)	p
Возраст, лет	50 (40,0; 59,0)	44 (28,0; 52,5)	0,222
Мужчин, абс. (%)	24 (77,4)	14 (56)	0,158
Длительность ИМН, мес.	10 (4,0; 26,0)	21 (10,0; 65,0)	0,019
Частота НС, %	77,4	44,0	0,011
ПУ, г/сут	3,8 (2,1; 7,3)	2,1 (0,9; 5,1)	0,030
Общий белок, г/л	51,2 (45,2; 57,0)	60,5 (50,8; 68,0)	0,008
Альбумин, г/л	27,9 (24,7; 32,7)	36,7 (26,3; 41,1)	0,014
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	91,1 (76,0; 114,0)	84,9 (62,4; 107,2)	0,108
СКФ по Ребергу–Тарееву, мл/мин	101,2 (66,6; 131,9)	105,5 (70,6; 134,9)	0,767
Систолическое АД, мм рт. ст.	130 (120,0; 140,0)	120 (110,0; 130,0)	0,260
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 (70,0; 90,0)	80 (70,0; 90,0)	0,928
Общий холестерин, ммоль/л	6,6 (5,3; 8,3)	6,6 (5,2; 7,4)	0,485
Триглицериды, ммоль/л	2,2 (1,6; 3,0)	2,2 (1,5; 3,8)	0,901
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,4; 5,5)	4,9 (4,6; 5,4)	0,832
Гемоглобин, г/л	135 (124,5; 142,0)	133 (117,8; 148,8)	0,768
Фибриноген, г/л	5,6 (4,6; 6,8)	5,1 (3,7; 6,1)	0,724

Примечание. НС – нефротический синдром, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

в группах позитивных (анти-PLA2R «+») и негативных (анти-PLA2R «-») по АТ к PLA2R пациентов (табл. 1).

У анти-PLA2R «+» пациентов чаще наблюдался нефротический синдром с более низкими уровнями альбумина и общего белка, что свидетельствует о более высокой активности заболевания.

Уровни АТ к THSD7A оценены у 61 пациента с МН. При сравнительном анализе концентраций в общей группе пациентов с МН и в контрольной группе статистически значимых различий не выявлено ($p=0,111$); **рис. 1**.

При анализе в подгруппах концентрации АТ к THSD7A у анти-PLA2R-негативных пациентов и лиц из контрольной группы статистически значимо не различались и составили 149,3 (100,1; 253,7) и 159,25 (125,64; 231,97) пг/мл соответственно ($p>0,05$).

Поскольку проводимая до момента забора образцов крови ИСТ могла повлиять на уровни АТ к THSD7A, мы сравнили концентрации данных АТ у пациентов, не получавших ИСТ, с контрольной группой: статистически значимые различия отсутствовали ($p>0,05$).

В связи с тем, что для набора, использованного в нашем исследовании для определения уровней АТ к THSD7A, референсные значения не указаны, в качестве положительных значений АТ к THSD7A мы рассматривали показатели, превышающие значения 80-го перцентиля в контрольной группе. Соответственно, в группе МН анти-THSD7A-позитивным оказался 1 (1,6%) пациент. Это мужчина 60 лет с анти-PLA2R-негативной морфологически подтвержденной МН, дебютировавшей за 4,5 года до включения в исследование, и нефротическим синдромом (ПУ – 6,2 г/сут, альбумин – 14,8 г/л, общий белок – 47,4 г/л) без нарушения функции почек. Пациент в течение 6 мес по-

лучал монотерапию метилпреднизолоном в максимальной дозе 24 мг/сут с достижением частичной ремиссии (ПУ – 1,6 г/сут, альбумин – 29 г/л, общий белок – 59 г/л). При первичном обследовании у него выявлены гормонально неактивные аденомы обоих надпочечников, а в дальнейшем обнаружены полипы толстой кишки (ворсинчатая аденома с очаговой умеренной дисплазией, тубуло-ворсинчатая и тубулярная аденома с очаговой умеренно тяжелой дисплазией), а также образование правого легкого в области средостения. В связи с низким риском прогрессирования МН и онконастороженностью ИСТ не проводилась, назначен лозартан в дозе 50 мг/сут. На момент исследования – ПУ до 1 г/сут, функция почек соответствовала 3б стадии хронической болезни почек. При повторном обследовании данных за опухоль легкого не получено, однако с учетом тяжести дисплазии ранее выявленных полипов кишечника пациенту рекомендована повторная колоноскопия.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые в отечественной практике определены уровни АТ к THSD7A в сыворотке пациентов с МН. Частота THSD7A-позитивности составила 1,6%, что согласуется с результатами других авторов и подтверждает редкость данного варианта среди всех форм МН [17, 18]. Тем не менее разброс показателя распространенности положительных АТ к THSD7A позволяет обсуждать вклад в подобную гетерогенность размера и состава исследуемых выборок, методов определения АТ, ИСТ, времени определения АТ и т.п. [22].

В большинстве предыдущих работ для определения концентрации АТ к THSD7A использовали Вестерн-блот

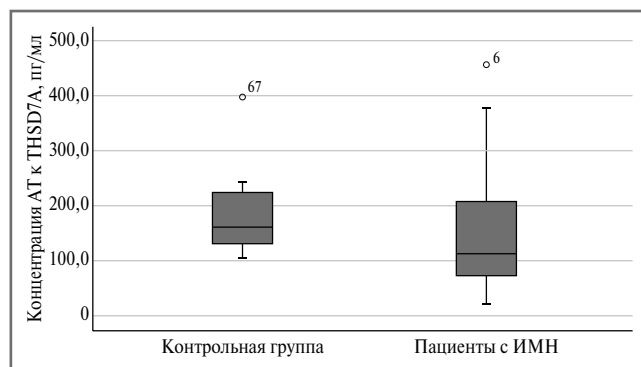


Рис. 1. Уровни АТ к THSD7A в общей и контрольной группах.

Fig. 1. Antibody levels to THSD7A in general and control groups.

(Western blot) [16] и/или непрямую реакцию иммунофлуоресценции [17], которые дают только полуколичественный результат. Несколько лет назад С. Zaghrini и соавт. [23] впервые предложили способ определения АТ к THSD7A с помощью твердофазного иммуоферментного анализа (ELISA) и валидировали его в группе пациентов с МН. Авторы показали сходную чувствительность методов Western blot и ELISA, а также хорошую корреляцию уровней АТ к THSD7A, оцененных методом ELISA и с помощью непрямой реакции иммунофлуоресценции [23]. Пороговое значение, выше которого уровень АТ к THSD7A считали положительным, определено с помощью ROC-анализа и составило 16 относительных единиц в мл (RU/мл). В нашем исследовании концентрации АТ к THSD7A у пациентов с МН и в контрольной группе не различались, соответственно ROC-анализ не применялся, а пороговый уровень определяли как значение 80-го перцентиля в контрольной группе.

Помимо выявления положительных уровней АТ к THSD7A в сыворотке крови для диагностики THSD7A-ассоциированной МН применяют иммуногистохимическое исследование нефробиоптата. У большинства пациентов результаты обоих методов совпадают. Так, в работе S. Sharma и соавт. [24] положительные АТ к THSD7A определялись в образцах сыворотки всех 24 пациентов, у которых в ткани почки присутствовал THSD7A, в то время как у 20 пациентов с отрицательным окрашиванием биоптата почки на THSD7A эти АТ отсутствовали. Однако в ряде случаев обнаруживают только серопозитивность по АТ к THSD7A или только отложение THSD7A в ткани почки [17, 18, 23]. Следовательно, выявление одновременно положительных АТ к THSD7A в сыворотке крови и THSD7A в ткани почки может повысить чувствительность диагностики THSD7A-ассоциированной МН.

Установлено, что диагностическое значение методов выявления THSD7A может различаться в зависимости от популяции пациентов с МН. Недавний метаанализ Y. Liu и соавт. [22] (10 статей, 4545 пациентов), цель которого заключалась в оценке диагностической эффективности серологической диагностики ИМН, показал, что определение АТ к THSD7A имеет большее значение в диагностике у пациентов с МН и отрицательными АТ к PLA2R; это позволяет обсуждать возможность применения серологического исследования в качестве неинвазивного метода диагностики при PLA2R-негативной МН.

Работы по изучению влияния этнической принадлежности на распространенность THSD7A-позитивной МН малочисленны, а их результаты противоречивы. S. Naga и соавт. [25] отметили различия в частоте выявления THSD7A в биоптатах почки, поступивших из северного и юго-западного регионов Японии, в связи с чем (по аналогии с PLA2R-позитивной МН) высказано предположение о наличии субпопуляций пациентов с более высокой или низкой предрасположенностью к THSD7A-ассоциированной МН, обусловленной потенциальным влиянием генетических особенностей, а также факторов внешней среды и образа жизни. В то же время в метаанализе S. Rep и соавт. [26], включавшем 10 исследований и 4121 пациента с МН, статистически значимые различия по THSD7A-позитивности среди европейцев и выходцев из стран Азии отсутствовали. В нашей работе все пациенты принадлежат к европеоидной расе.

Недавние исследования показали, что THSD7A-позитивность тесно ассоциирована с возникновением злокачественных новообразований [17, 24, 27]. По разным оценкам, злокачественные опухоли обнаруживают у 20–25% THSD7A-позитивных пациентов с МН, при этом медиана времени с момента установления диагноза МН составляет 3 мес, что позволяет говорить о повышенном риске развития злокачественных новообразований у пациентов с THSD7A-ассоциированной МН [17, 21]. В работе С. Zaghrini и соавт. [23] злокачественные опухоли в анамнезе присутствовали у 8 (16%) из 49 THSD7A-позитивных пациентов с МН, но только у 3 больных рак (желудка, ободочной кишки и простаты) развился в течение 2 лет после установления диагноза МН. Отмечают, что большинство этих пациентов – мужчины в возрасте старше 65 лет [17, 23]. После химиотерапии или резекции опухолей у большинства THSD7A-позитивных пациентов наблюдалось значительное уменьшение выраженности протеинурии. При THSD7A-позитивной МН описано присутствие THSD7A как в ткани опухоли (что в сочетании с увеличением экспрессии этого антигена свидетельствовало об активном синтезе опухолью THSD7A), так и в фолликулярных дендритных клетках, инфильтрированных опухолью лимфатических узлов [17]. Таким образом, несмотря на то что причинно-следственная связь между злокачественными новообразованиями и THSD7A-ассоциированной МН нуждается в дальнейшем изучении с целью установления лежащих в ее основе механизмов, необходимо рассмотреть возможность скрининга на онкологические заболевания THSD7A-позитивных пациентов с МН. В нашем исследовании у пациента с положительными АТ к THSD7A имелись аденомы обоих надпочечников и полипы толстой кишки с признаками дисплазии, что обуславливало высокую онкологическую настороженность и необходимость мониторинга с целью выявления злокачественной трансформации.

Заключение

THSD7-ассоциированная МН является редким вариантом МН и, как правило, выявляется у PLA2R-негативных пациентов. Для повышения диагностической эффективности целесообразно одновременное исследование АТ к THSD7 в сыворотке крови и в почечной ткани. Всем THSD7A-позитивным пациентам следует проводить скрининг злокачественных новообразований как на момент установления диагноза МН, так и в дальнейшем, учитывая возможность развития опухоли через несколько месяцев и лет после верификации диагноза THSD7A-позитивной МН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

АТ – антитела

ГК – глюкокортикоиды

ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

МН – мембранозная нефропатия

ПУ – протеинурия

ELISA – твердофазный иммуноферментный анализ

PLA2R – трансмембранный рецептор фосфолипазы А2 М-типа

THSD7A (thrombospondin type 1 domain-containing 7A) – домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Debiec H, Guignon V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2053-60. DOI:10.1056/NEJMoa012895
- Madaio MP, Salant DJ, Cohen AJ, et al. Comparative study of in situ immune deposit formation in active and passive Heymann nephritis. *Kidney Int.* 1983;23(3):498-505. DOI:10.1038/ki.1983.47
- Beck LH Jr., Bonegio RG, Lambear G, et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa0810457
- Qin W, Beck LH Jr., Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1137-43. DOI:10.1681/ASN.2010090967
- Hoxha E, Harendza S, Zahner G, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A₂-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2526-32. DOI:10.1093/ndt/gfr247
- Akiyama S, Akiyama M, Imai E, et al. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(4):653-60. DOI:10.1007/s10157-014-1054-2
- Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, et al. Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(5):797-803. DOI:10.1007/s10157-014-1064-0
- Hara S, Goto S, Kamiura N, et al. Reappraisal of PLA2R1 in membranous nephropathy: immunostaining method influence and association with IgG4-dominant phenotype. *Virchows Arch.* 2015;467(1):87-94. DOI:10.1007/s00428-015-1754-3
- Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019;95:429-38. DOI:10.1016/j.kint.2018.10.021
- De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:421-30. DOI:10.1681/ASN.2016070776
- Hofstra JM, Beck LH Jr., Beck DM, et al. Anti-Phospholipase A(2) Receptor Antibodies Correlate With Clinical Status in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1286-91. DOI:10.2215/CJN.07210810
- Beck AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JF. Association of anti-PLA₂R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1386-92. DOI:10.2215/CJN.10471013
- Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2545-58. DOI:10.1681/ASN.2014070640
- Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R Antibodies Measured by ELISA Predict Long-Term Outcome in a Prevalent Population of Patients With Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney Int.* 2013;83(5):940-8. DOI:10.1038/ki.2012.486
- Quintana LF, Blasco M, Seras M, et al. Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Levels Predict the Risk of Posttransplantation Recurrence of Membranous Nephropathy. *Transplantation.* 2015;99(8):1709-14. DOI:10.1097/TP.0000000000000630
- Tomas NM, Beck LH Jr., Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277-87. DOI:10.1056/NEJMoa1409354
- Hoxha E, Beck LH Jr., Wiech T, et al. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):520-31. DOI:10.1681/ASN.2016010050

18. Wang J, Cui Z, Lu J, et al. Circulating Antibodies against Thrombospondin Type-I Domain-Containing 7A in Chinese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1642-51. DOI:10.2215/CJN.01460217
 19. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2519-32. DOI:10.1172/JCI85265
 20. Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, von Spiegel H, et al. A Heterologous Model of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(11):3262-77. DOI:10.1681/ASN.2017010030
 21. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1995-6. DOI:10.1056/NEJMc1511702
 22. Liu Y, Zheng S, Ma C, et al. Meta-Analysis of the Diagnostic Efficiency of THSD7A-AB for the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Glob Chall*. 2020;4(11):1900099. DOI:10.1002/gch2.201900099
 23. Zaghrini C, Seitz-Polski B, Justino J, et al. Novel ELISA for thrombospondin type 1 domain-containing 7A autoantibodies in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2019;95(3):666-79. DOI:10.1016/j.kint.2018.10.024
 24. Sharma SG, Larsen CP. Tissue staining for THSD7A in glomeruli correlates with serum antibodies in primary membranous nephropathy: a clinicopathological study. *Mod Pathol*. 2018;31(4):616-22. DOI:10.1038/modpathol.2017.163
 25. Hara S, Tsuji T, Fukasawa Y, et al. Clinicopathological characteristics of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-associated membranous nephropathy. *Virchows Arch*. 2019;474(6):735-43. DOI:10.1007/s00428-019-02558-0
 26. Ren S, Wu C, Zhang Y, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail*. 2018;40(1):306-13. DOI:10.1080/0886022X.2018.1456457
 27. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol*. 2014;40(1):29-35. DOI:10.1159/000364782
- Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023

